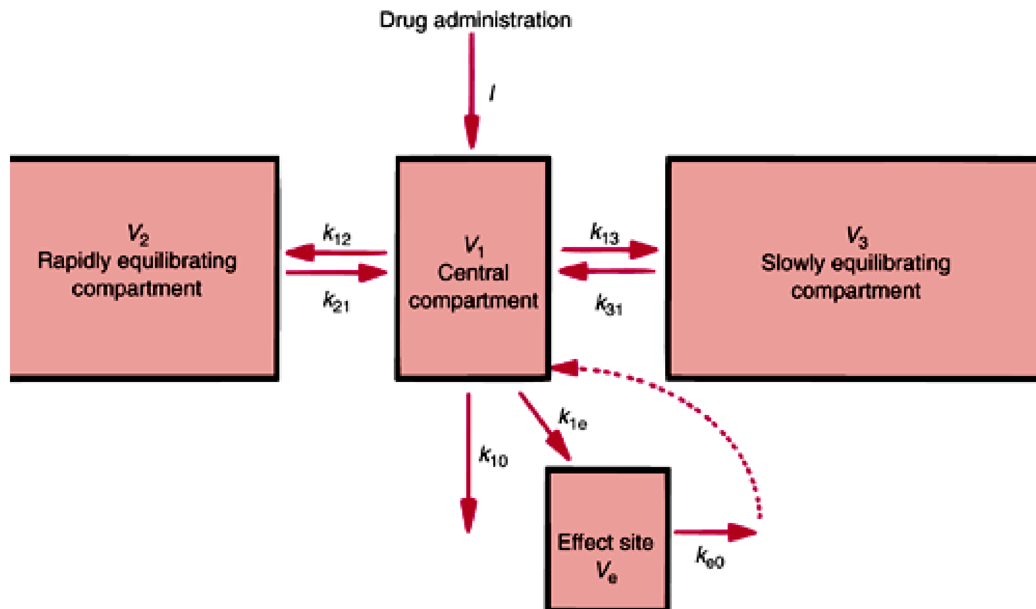
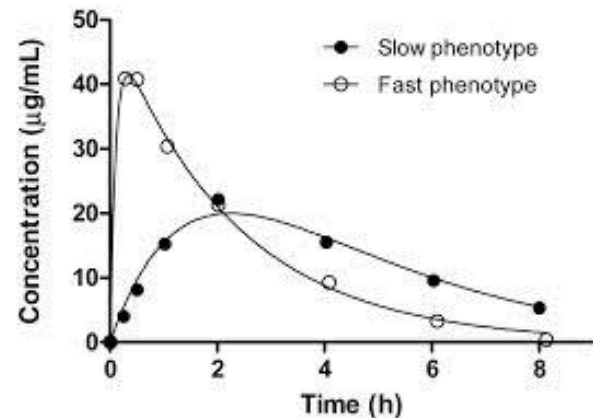
DƯỢC ĐỘNG HỌC

Mô hình hóa trong số liệu dược động học

Vũ Đình Hòa

Bộ môn Dược lâm sàng





MỤC TIÊU HỌC TẬP

Trình bày được:

1. Khái niệm mô hình hóa, khái niệm bậc và ngăn trong mô hình hóa dược động học

2. Đặc điểm của một số mô hình dược động học một ngăn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Propranolol bị chuyển hóa qua gan lần đầu nên chỉ một phần nhỏ vào được vòng tuần hoàn chung

Sinh khả dụng đường uống F= 30%

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Amiodaron phân bố rộng khắp trong cơ thể, vào được trong tế bào và liên kết mạnh với mô

Thể tích phân bố Vd= 5000 L

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Acyclovir thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, chủ yếu qua nước tiểu

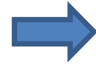
Thời gian bán thải
$T_{1/2}$ =2-3 giờ

Tỉ lệ thải trừ
$f_{R=}$ CL_R/CL_T = 90%

DƯỢC ĐỘNG HỌC

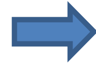
Quá trình- Thông số

A: Hấp thu



AUC, F,
Cmax, Tmax

D: Phân bố

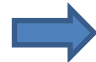


Vd

M: Chuyển hóa

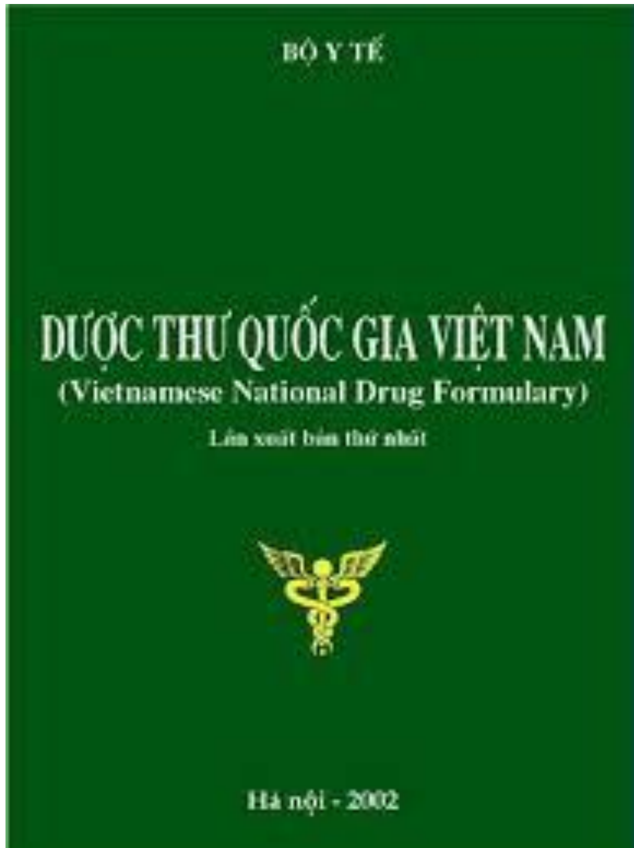
$T_{1/2}$

E: Thải trừ



CL

Hiểu được thông tin dược động học



Azithromycin sau khi uống, phân bố rộng rãi trong cơ thể, khả dụng sinh học khoảng 40%. Thức ăn làm giảm khả năng hấp thu azithromycin khoảng 50%. Sau khi dùng thuốc, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng từ 2 đến 3 giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng ở huyết tương tương đương nửa đời thải trừ trong các mô mềm đạt được sau khi dùng thuốc từ 2 đến 4 ngày.

Phát triển một chế phẩm generic





Chế phẩm gốc (biệt dược gốc):

- Do một hãng dược phát triển
- Thử nghiệm lâm sàng (tốn kém)
- Được bảo hộ độc quyền (khoảng 20 năm).

Chế phẩm generic:

- Nhiều nhà sản xuất phát triển
- Không cần thử nghiệm lâm sàng nhưng NHIỀU trường hợp phải đảm bảo tương đương sinh học
- Thuốc đã hết hạn bản quyền của chế phẩm gốc

Thực tế lâm sàng…

Mỗi đường dùng thuốc có đặc điểm dược động học riêng



Thực tế lâm sàng…

Yêu cầu chỉnh liều cho phù hợp với thực tế điều trị

10:25

Antibiotic Kinetics

Enter patient data

Age	75	Years	
Height	165	cm	in
Weight	65	kg	lb
SrCr	1	mg%	IU
Gender	Male	Female	
Drug model	Vancomycin Kel		
CrCl	55	ml/min	

Clear | Calc | View model

Thực tế lâm sàng…

Chế độ dùng thuốc không chỉ dừng ở 1 liều duy nhất



Chế độ liều:

Ngày đầu: 500mg

Bốn ngày tiếp theo: 250 mg x 1 viên/ ngày

PEDIATRIC DOSAGE GUIDELINES FOR OTITIS MEDIA, ACUTE BACTERIAL SINUSITIS, AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

(Age 6 months and above, *[see Use in Specific Populations (8.4)]*)

Based on Body Weight

OTITIS MEDIA AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: (5-Day Regimen)*							
Dosing Calculated on 10 mg/kg/day Day 1 and 5 mg/kg/day Days 2 to 5.							
Weight		**100 mg/5 mL**		**200 mg/5 mL**		**Total mL per Treatment Course**	**Total mg per Treatment Course**
Kg	**Lbs.**	**Day 1**	**Days 2-5**	**Day 1**	**Days 2-5**		
5	11	2.5 mL; (½ tsp)	1.25 mL;(¼ tsp)			7.5 mL	150 mg
10	22	5 mL; (1tsp)	2.5 mL; (½ tsp)			15 mL	300 mg
20	44			5 mL; (1 tsp)	2.5 mL; (½ tsp)	15 mL	600 mg
30	66			7.5 mL; (1½ tsp)	3.75 mL; (¾ tsp)	22.5 mL	900 mg
40	88			10 mL; (2 tsp)	5 mL; (1 tsp)	30 mL	1200 mg
50 and above	110 and above			12.5 mL; (2½ tsp)	6.25 mL; (1¼ tsp)	37.5 mL	1500 mg

ỨNG DỤNG CỦA CÁC THÔNG SỐ DĐH

Nghiên cứu phát triển thuốc mới

- Tính toán các thông số dược động học từ dữ liệu nồng độ thuốc theo thời gian
- Từ đó xây dựng các chế độ liều khác nhau.

Đánh giá TĐSH (thuốc generic)

- Từ các thông số C_{max}; T_{max}; AUC đê tính $F_{tương\ đối}$ và từ đó để so sánh TĐSH.

Áp dụng trong lâm sàng

- Từ các thông số dược động học của thuốc đã được công bố, biện luận và giải quyết tình huống lâm sàng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

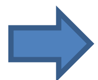
- Tài liệu giảng dạy - Bộ môn Dược lâm sàng
- Hoàng Thị Kim Huyền (2011), *Dược động học- Những kiến thức cơ bản*, NXB Y Học

Mô hình trong dược động học

Liều dùng
(Dose)

Nồng
độ
thuốc
trong
máu

Thời gian



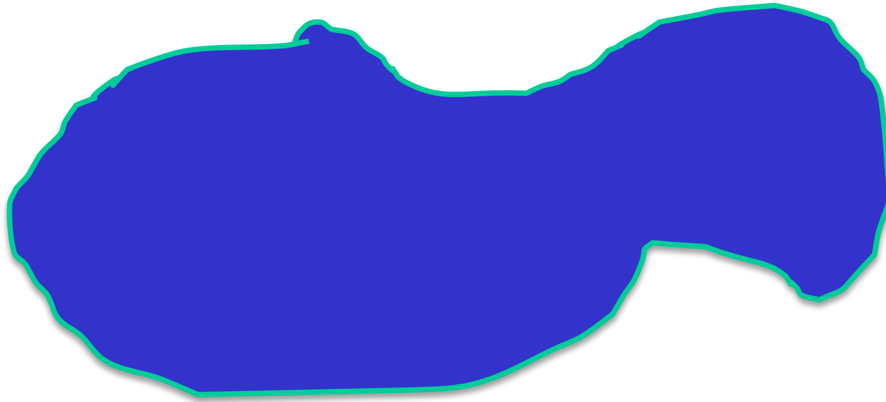
Mô tả được diễn biến nồng độ thuốc trong cơ thể bằng các thông số đại diện?



MÔ HÌNH

Khái niệm về “mô hình”

Mô hình (model), modeling (mô hình hóa dữ liệu)

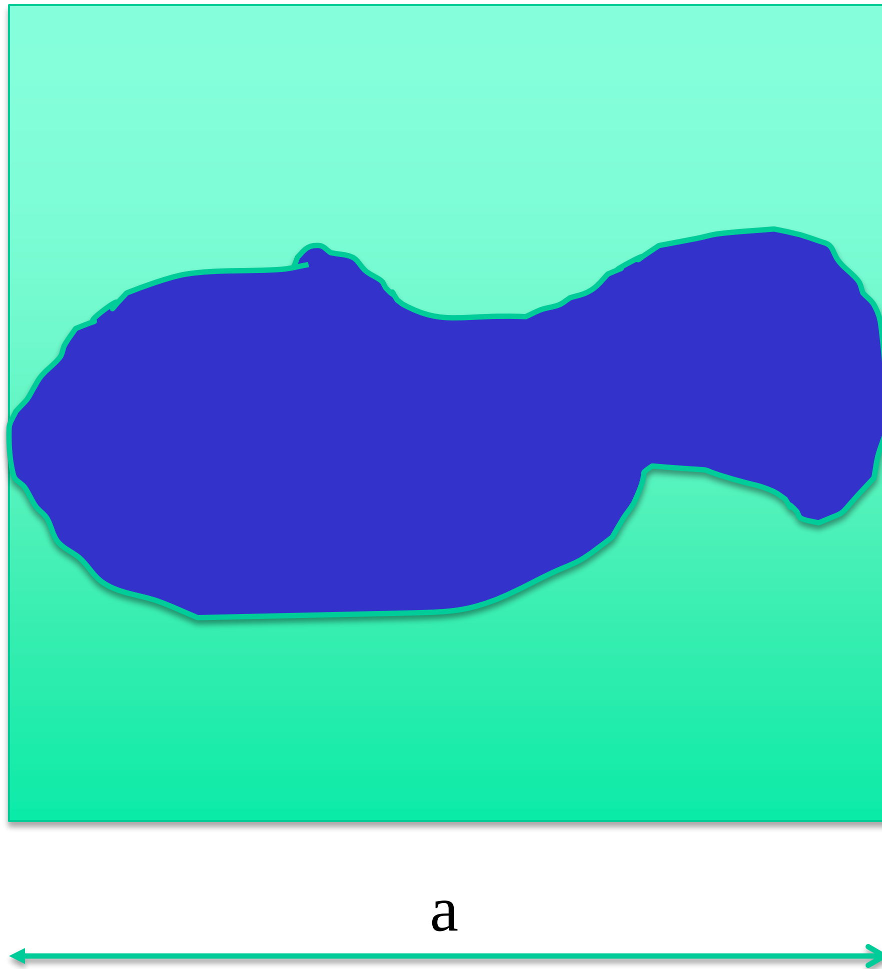




Đo diện tích cái ao này thế nào?



Khái niệm về "mô hình"



$$S = a^2$$

- Không chính xác lắm…
- Mô hình có một thông số (a)



Khái niệm về “mô hình”

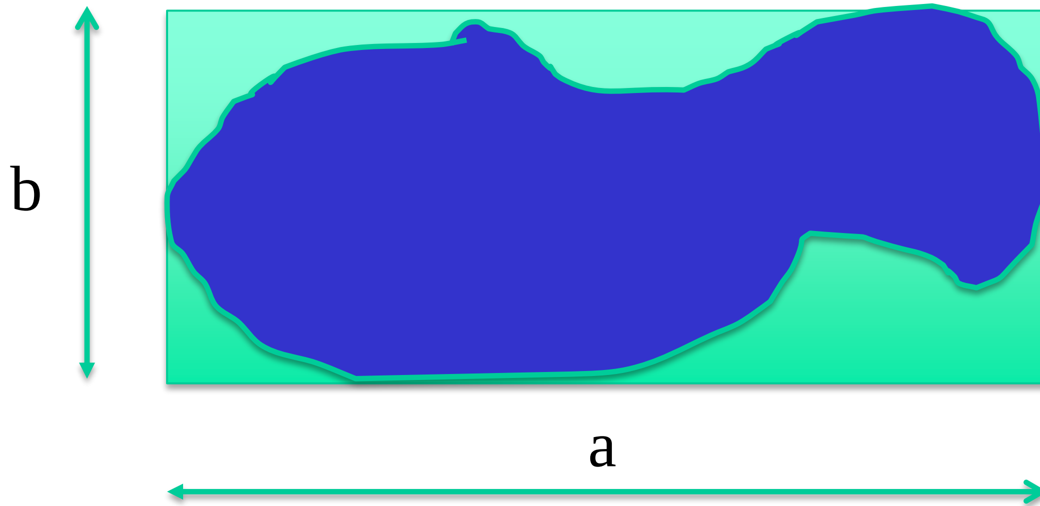


$S = pi \times r^2$

- Không chính xác lắm…
- Mô hình có một thông số (a)



Khái niệm về "mô hình"



$$S = a*b$$

- Chính xác hơn
- Mô hình có hai thông số (a và b)

Mô hình là phương trình toán dùng để mô tả một sự vật/số liệu thực tế



Một vài mô hình điển hình

$S = v*t$

$E=m*c^2$ (Enstein)

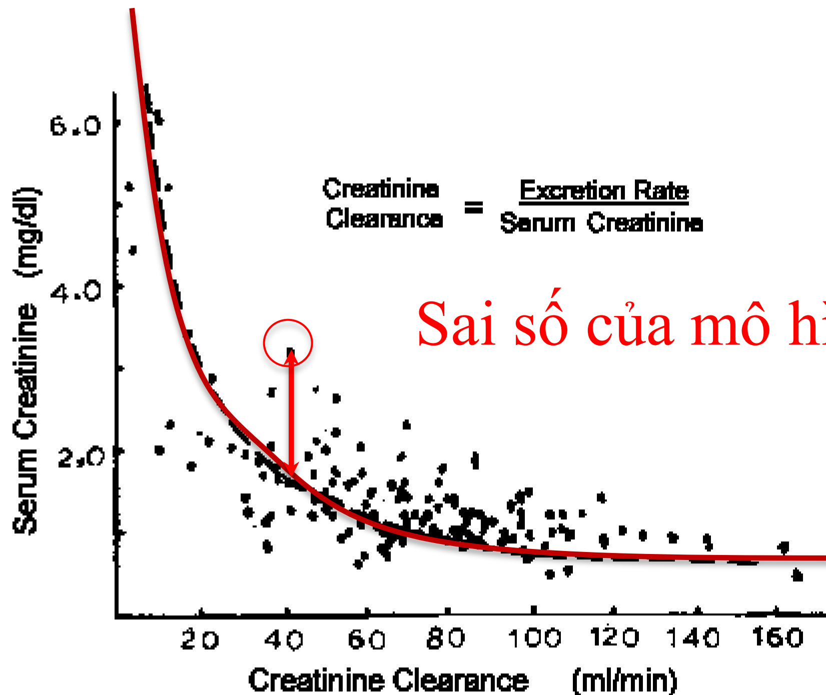
$S=a*b$ (rectangle)

Cl_{cr} = (140-tuổi) * (Cân nặng) * (0.85 nếu là nữ) / (72 * Cr)

Cockcroft-Gault

Hãy cho biết thông số của từng mô hình?

Một vài mô hình điển hình



Cockcroft-Gault equation:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \times {}^{1}0.85$$

[1] For female patients

Tóm lại mô hình

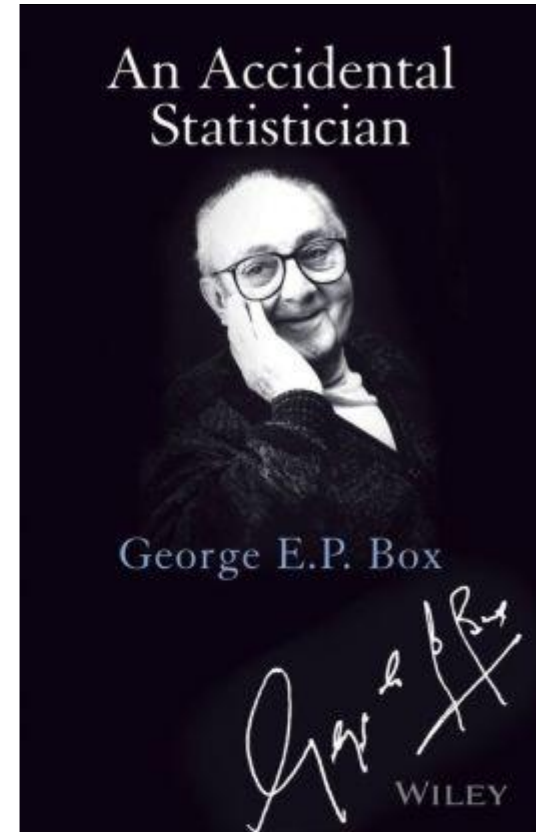
Cl_{cr}= f (Creatinin)

Cho thấy mối tương quan không tuyến tính và có dạng hypecbol

Khái niệm về “mô hình”

“All models are wrong and some are useful.”

-- George Box--



Các mô hình dược động học

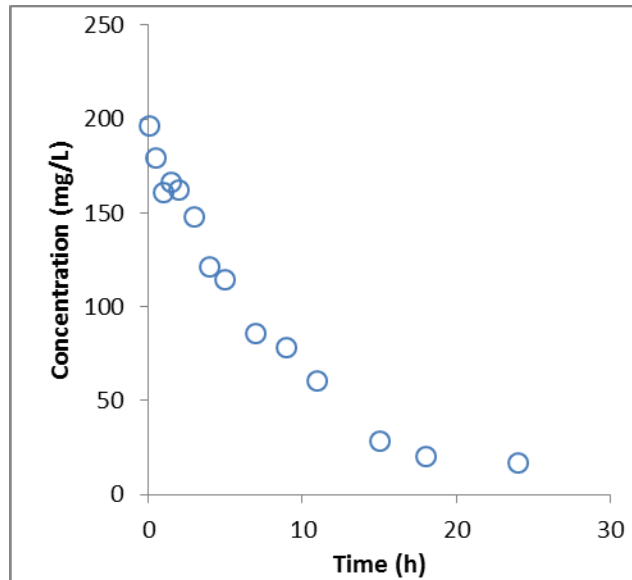
- Các mô hình dược động học là những mô hình phản ánh quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể. Do đó nó là một hàm số của thời gian

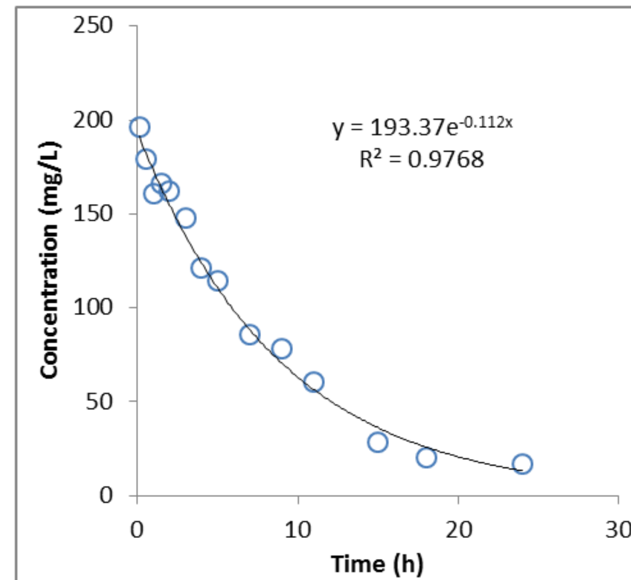
- Mô hình hóa dữ liệu dược động học là kĩ thuật nhằm tìm mô hình tốt nhất để mô tả số liệu thực nghiệm. Trong đa số trường hợp, số liệu là nồng độ thuốc và thời gian lấy mẫu tương ứng.

- Mô hình tốt nhất là mô hình có sai số với số liệu là nhỏ nhất và số thông số là ít nhất.

Mô hình trong dược động học

Ví dụ: số liệu PK đường tiêm tĩnh mạch



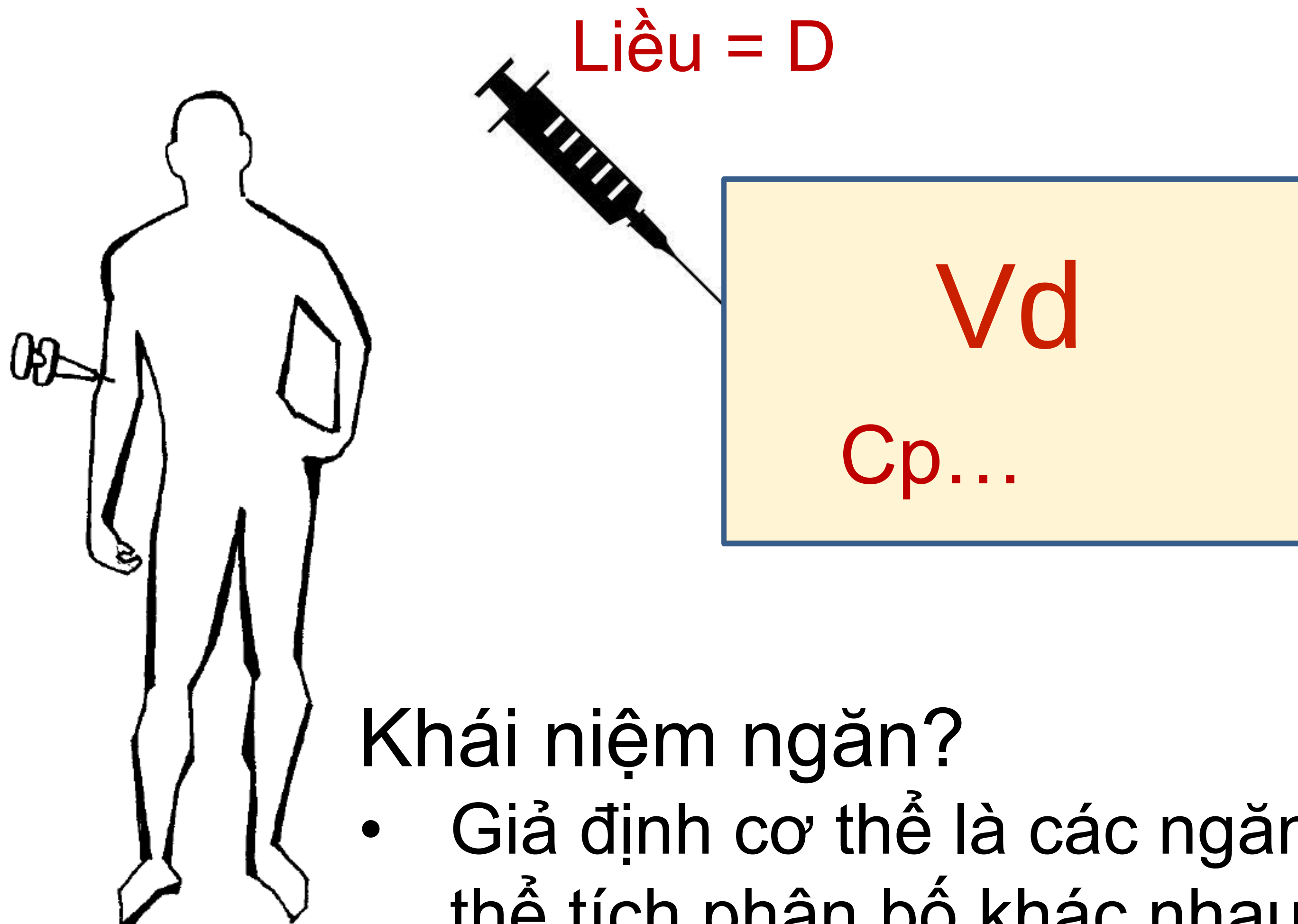


Mô hình (đường cong màu đen): $C=C_0.e^{-ke.t}$

- Mô hình: tối thiểu hóa sai số giữa số liệu và mô hình
- Các thông số dược động học ước lượng được: C_0 và ke

Khái niệm “ngăn” và “bậc”

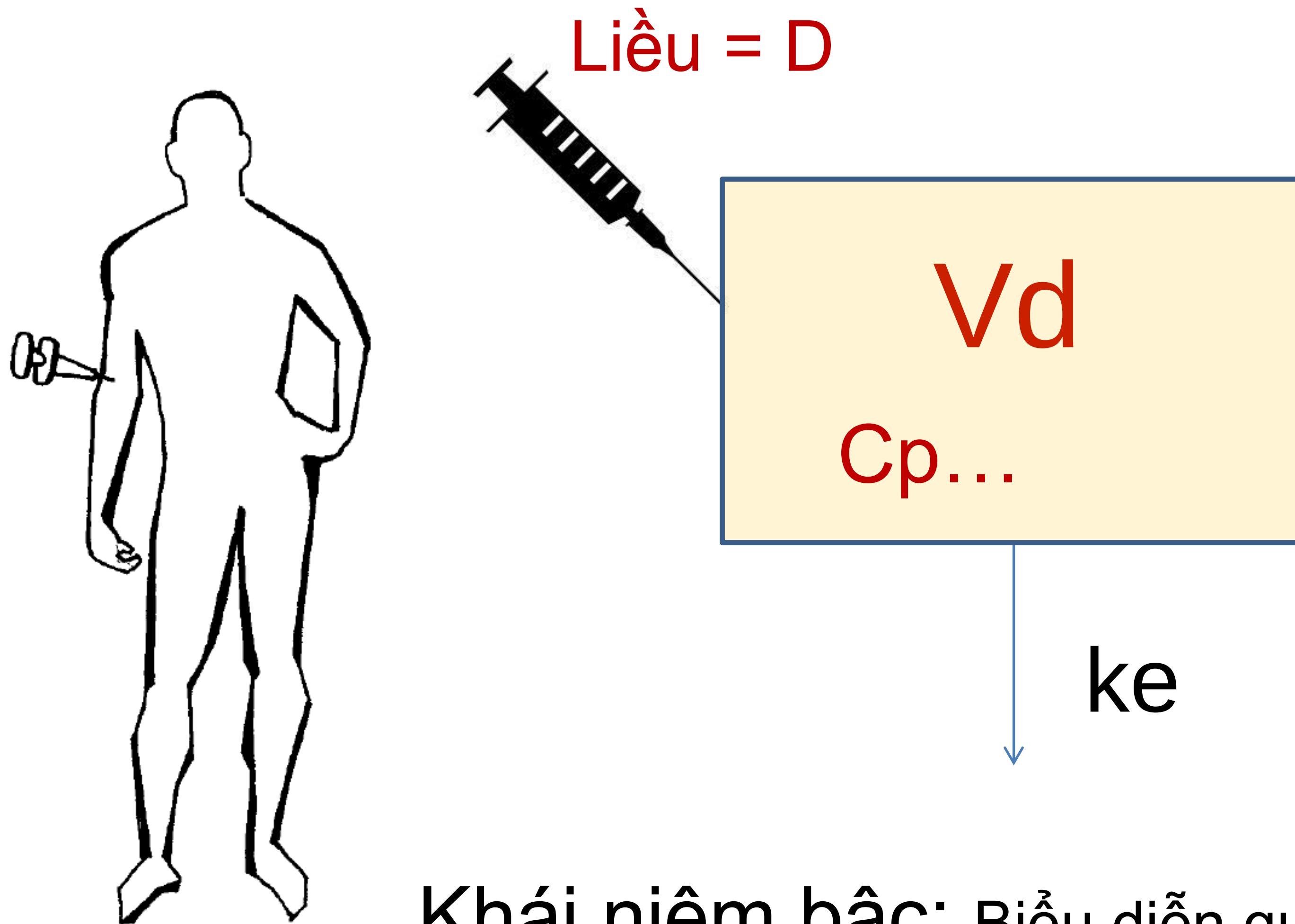
Mô hình trong dược động học



Khái niệm ngăn?

- Giả định cơ thể là các ngăn với các thể tích phân bố khác nhau
- Thuốc phân bố nhanh và đồng nhất trong ngăn

Mô hình trong dược động học



Khái niệm bậc: Biểu diễn quá trình dịch chuyển của thuốc vào hoặc ra khỏi ngăn

Tốc độ của một quá trình – hệ có một chất

- Phương trình tốc độ của quá trình:
  - Mô tả sự dịch chuyển của một chất giữa các ngăn

$$dC/dt = k.C^n$$

- <u>Quá trình bậc 0</u>
  - Tốc độ dịch chuyển là không đổi, không phụ thuộc vào quá trình

  Tốc độ = $dC/dt = k.C^0 = k$

- <u>Quá trình bậc 1</u>
  - Tốc độ dịch chuyển phụ thuộc vào nồng độ của chất đó

Tốc độ = $dC/dt = k \times C^1$

Tốc độ của một quá trình – hệ có hai chất

- Quá trình bậc 2:
  - Tốc độ tỉ lệ thuận với bậc hai của nồng độ (tích hai nồng độ)

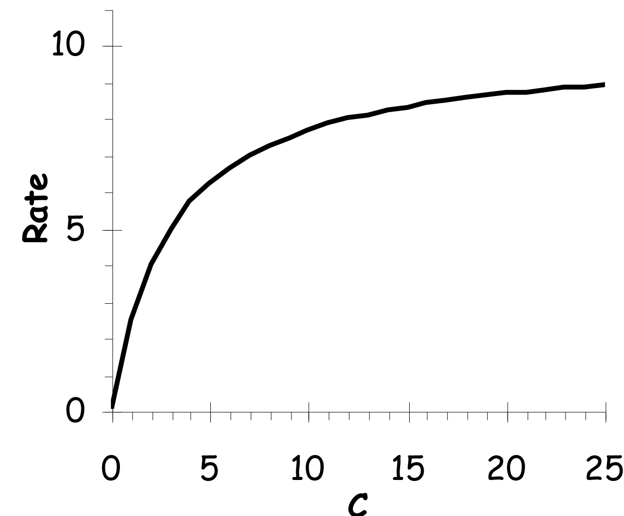
    Tốc độ = $k \times C_1 \times C_2$

(Thường gặp trong các phản ứng hóa học, ÍT gặp trong dược động hoc)

- Quá trình bão hòa dịch chuyển:
  - Tốc độ phụ thuộc vào tương tác giữa 2 chất
  - Nồng độ 1 chất là không đổi (enzym, chất mang)
  - Tuân theo động học Michaelis-Menten:

    Tốc độ = $(V_{max} \times C) / (C + K_m)$

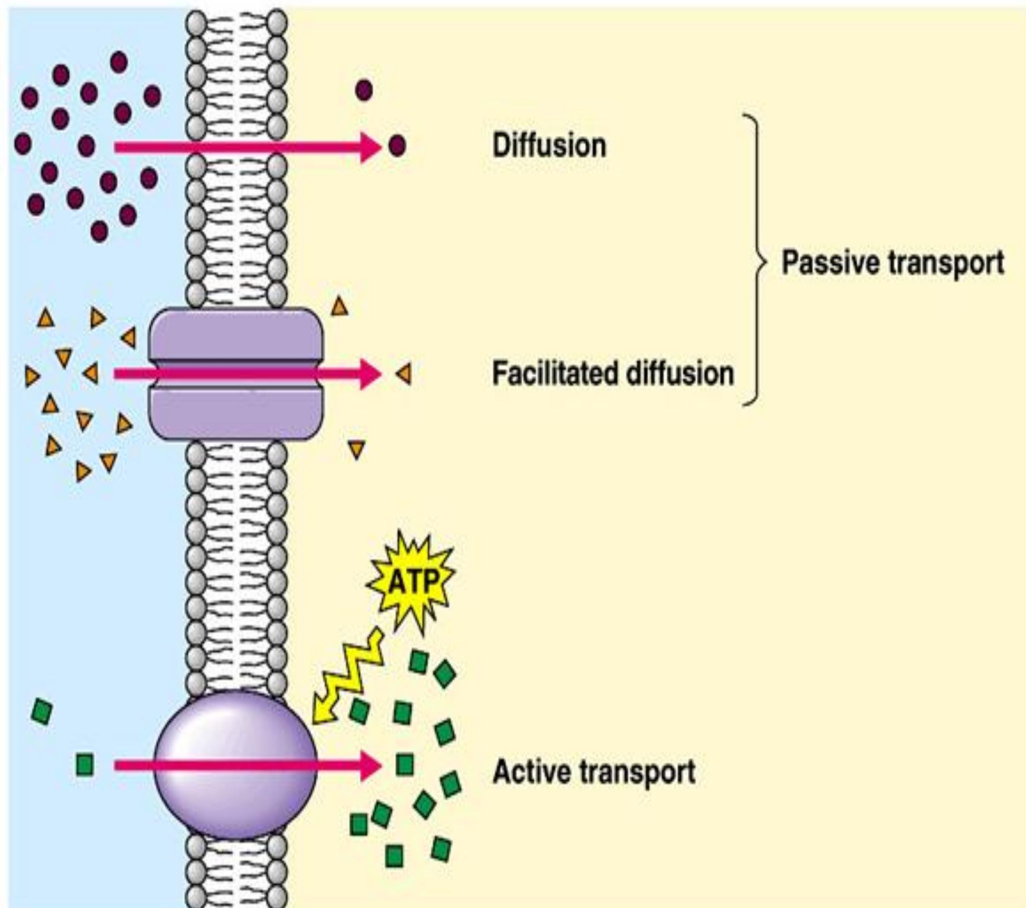
Khi nồng độ thấp/cao thì tốc độ sẽ như thế nào?



*Michaelis-Menten kinetics can describe:
- Quá trình chuyển hóa nhờ emzym
- Vận chuyển qua màng nhờ chất mang (cả tích cực và thuận lợi)

Bậc của các quá trình trong dược động học

Có bao nhiêu cách vận chuyển chất qua màng?



Khuếch tán thụ động tuân theo dược động học bậc 1: Tốc độ vận chuyển/thải vào gradien nồng độ (tỷ lệ thuận với nồng độ)

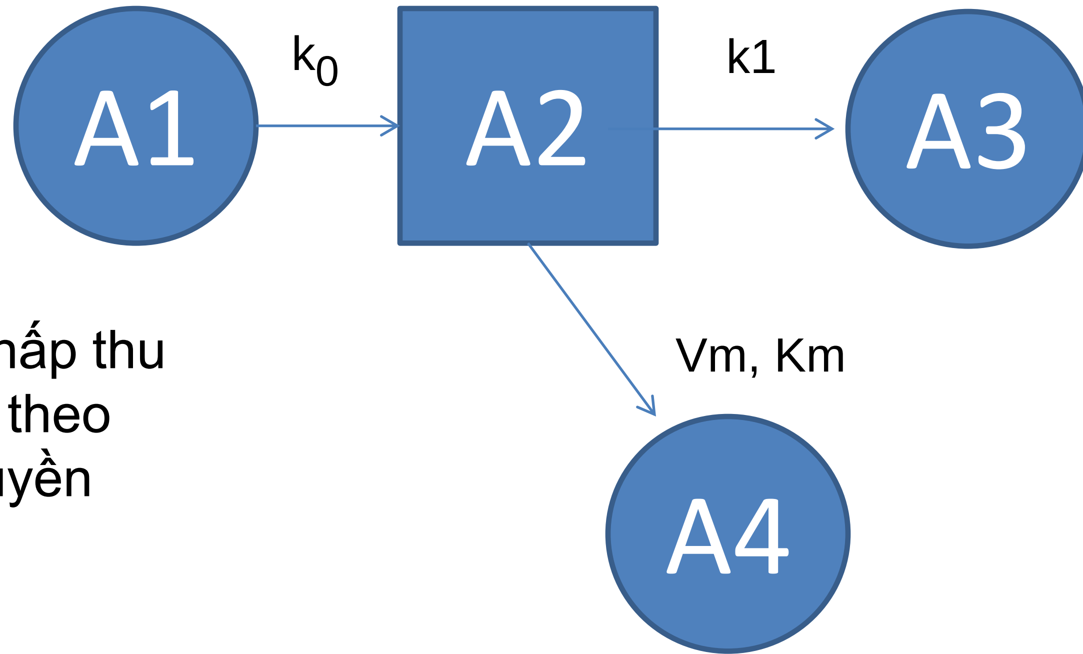
Vận chuyển nhờ chất mang:

- Nồng độ thấp: Bậc 1
- Nồng độ cao: Bậc 0

=> Động học Michaelis-Menten

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học

Mô tả:

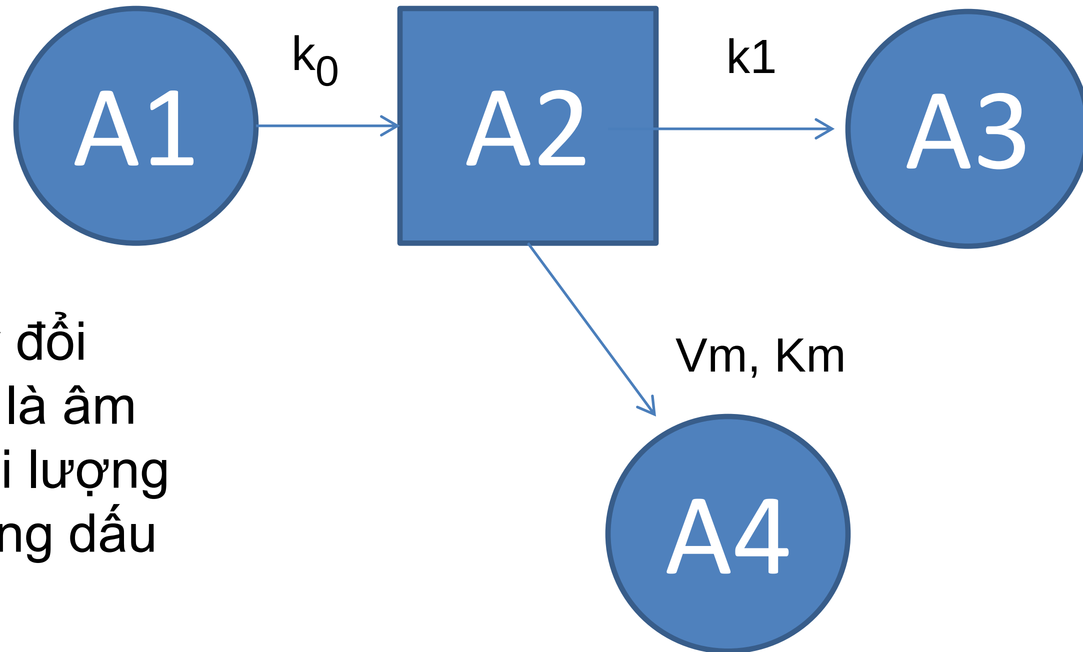


Thuốc A được hấp thu từ vị trí hấp thu là ngăn A1 vào ngăn trung tâm theo dược động học bậc 0 (Ví dụ truyền tĩnh mạch liên tục)

Thuốc từ ngăn trung tâm A2 được thải trừ qua 2 con đường:
(1)Chuyển hóa qua gan (ngăn A4) tuân theo Dược động học Michealis-Menten và

(2) thải trừ qua thận theo dược động học bậc 1 (gồm lọc cầu thận/thải trừ nhờ chất mang qua ống thận nhưng chưa bão hòa vận chuyển) ra nước tiểu (ngăn A3)

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học



Nguyên tắc:

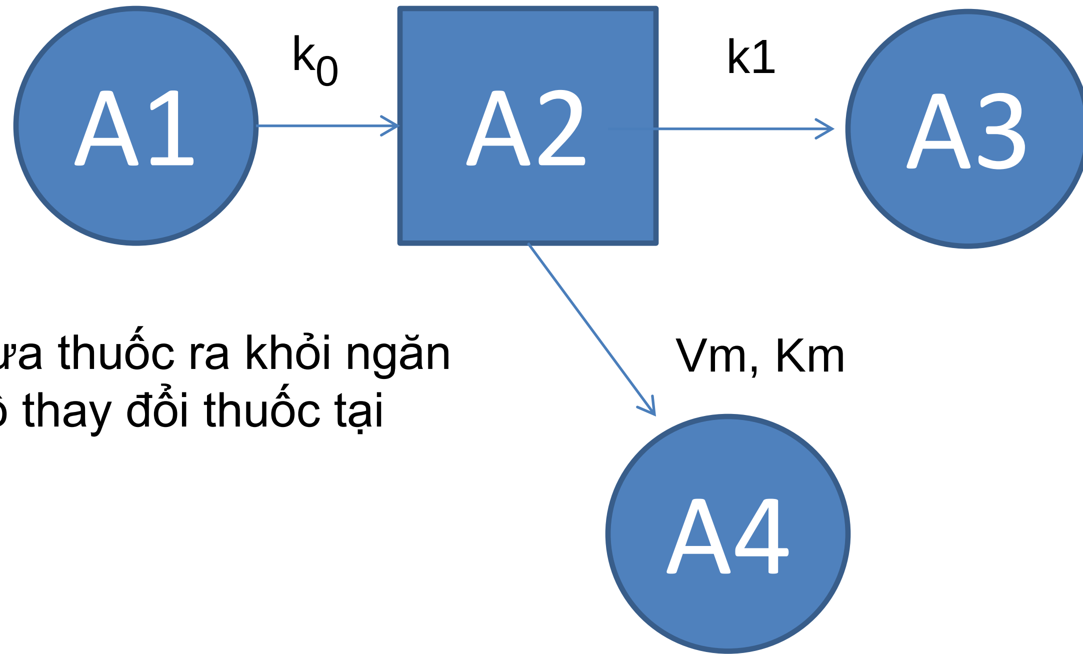
Chiều của quá trình:

- Đi ra khỏi ngăn, sự thay đổi lượng thuốc trong ngăn là âm
- Đi vào ngăn, sự thay đổi lượng thuốc trong ngăn sẽ mang dấu dương

Loại của quá trình

- Nếu quá trình là bậc 1, tốc độ của quá trình sẽ bằng hằng số tốc độ với lượng thuốc tại đuôi của mũi tên.
- Nếu quá trình bậc 0, tốc độ của quá trình chính là hằng số tốc độ
- Với động học M-M, tốc độ của quá trình liên quan đến lượng thuốc tại vị trí đuôi của mũi tên.

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học

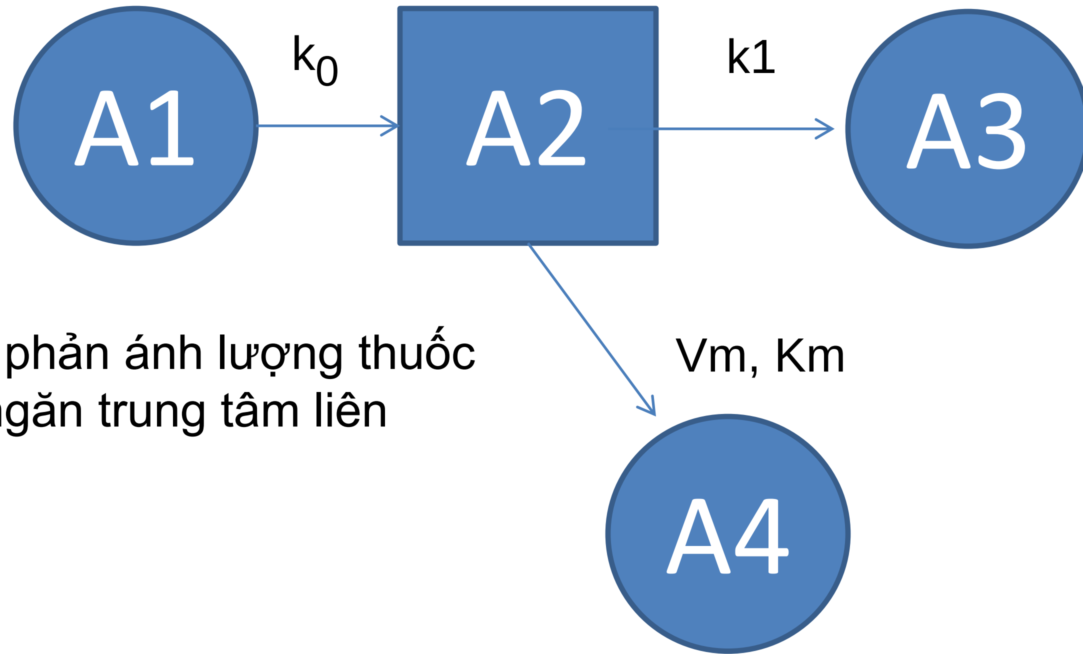


NGăn A1: Chỉ có một quá trình đưa thuốc ra khỏi ngăn theo động học bậc 0, do đó tốc độ thay đổi thuốc tại ngăn thứ nhất là

$$T\acute{\hat{o}}c\ \text{độ} = \frac{dA1}{dt} = k0$$

Thay đổi lượng thuốc A1 theo thời gian là …. Một hằng số

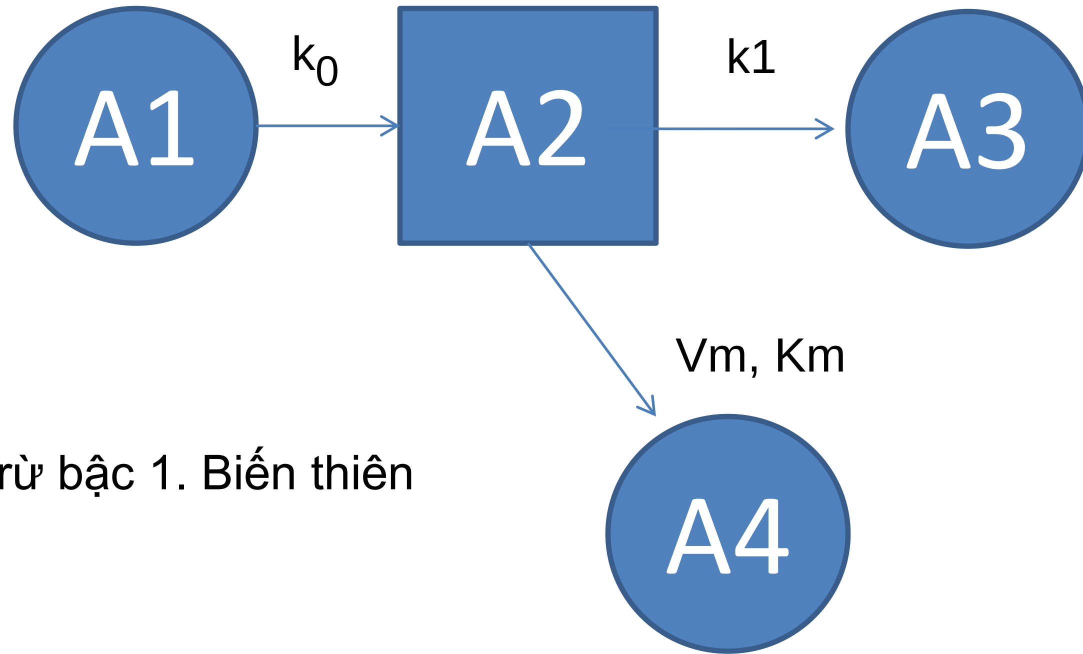
Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học



Ngăn A2: Đây là ngăn trung tâm, phản ánh lượng thuốc trong cơ thể. Lượng thuốc trong ngăn trung tâm liên quan đến cả ba quá trình do đó:

$$\frac{dA2}{dt} = k0 - k1.A2 - \frac{Vm.A2}{Km + A2}$$

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học

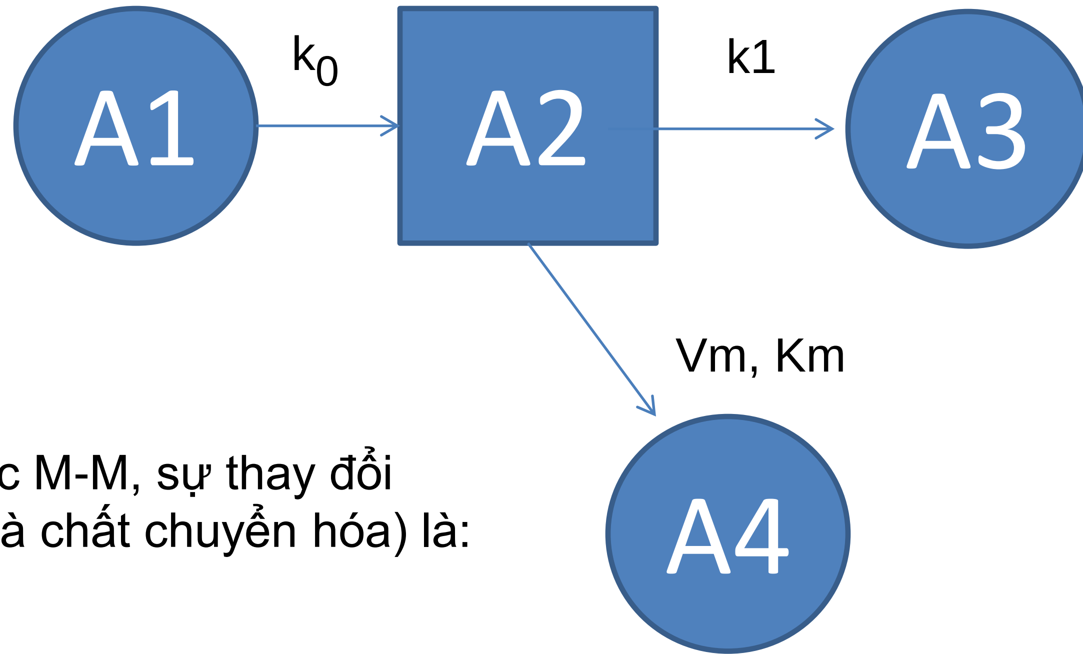


Ngăn A3: Chỉ liên quan đến thải trừ bậc 1. Biến thiên lượng thuốc tại ngăn A3 là:

$$\frac{dA3}{dt} = k1.A2$$

Tốc độ lượng thuốc thải trừ vào ngăn A3 phụ thuộc vào lượng thuốc trong ngăn A2

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học

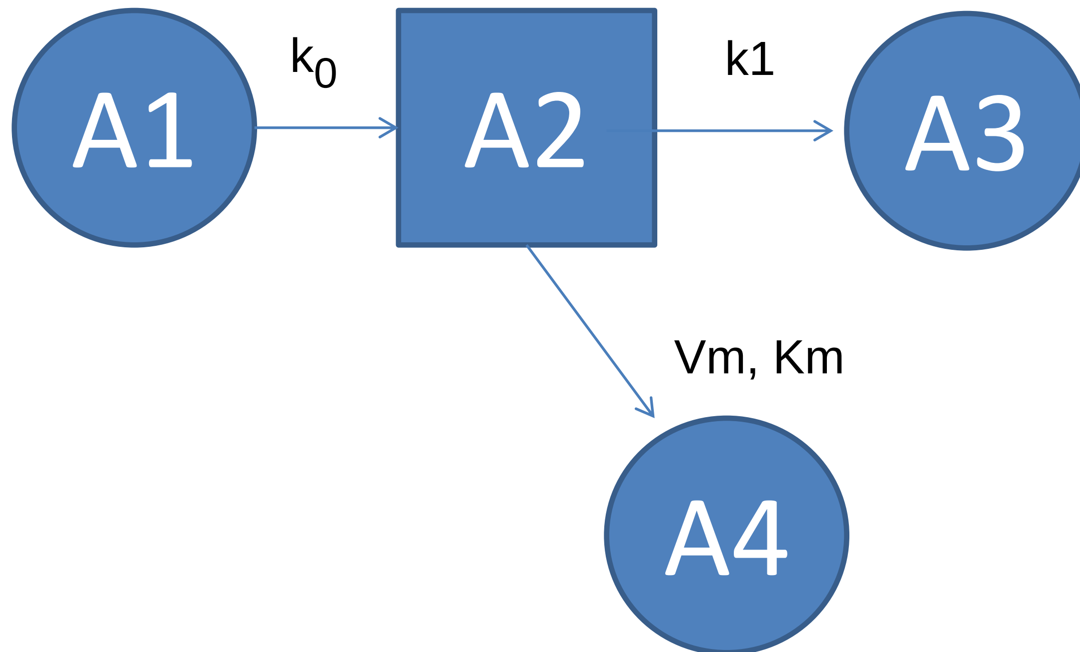


Ngăn A4: Liên quan đến động học M-M, sự thay đổi lượng thuốc tại ngăn A4 (lúc này là chất chuyển hóa) là:

$$\frac{dA4}{dt} = \frac{Vm.A2}{Km + A2}$$

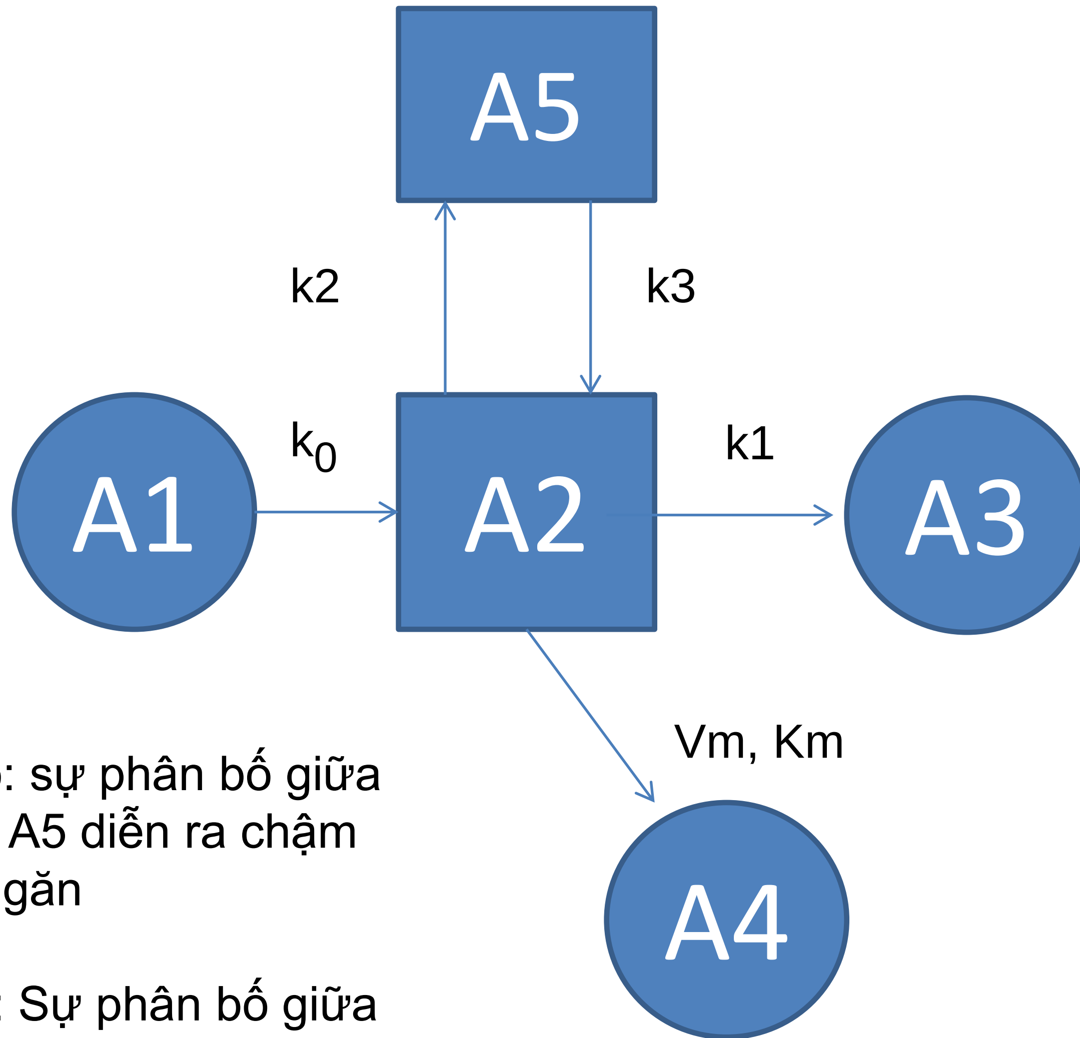
Tốc độ lượng thuốc thải trừ vào ngăn A3 phụ thuộc vào lượng thuốc trong ngăn A2

Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học



Mô hình dược động học trên có mấy ngăn?

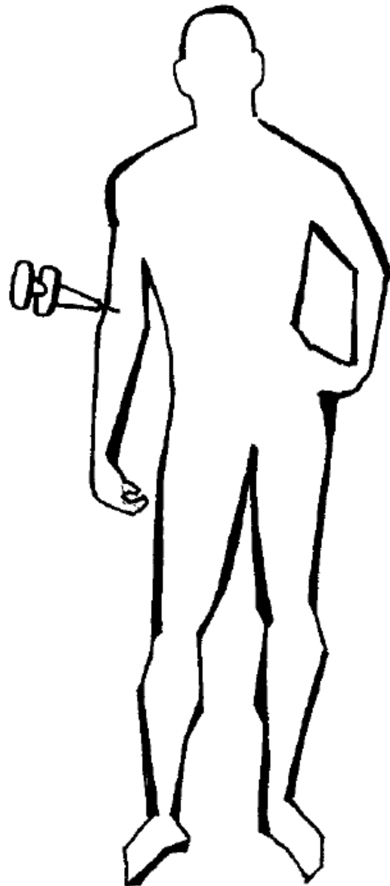
Ví dụ về mô hình hóa trong Dược động học



Nếu k2, k3 nhỏ: sự phân bố giữa hai ngăn A2 và A5 diễn ra chậm => mô hình 2 ngăn

Nếu k2, k3 lớn: Sự phân bố giữa hai ngăn A2 và A5 nhanh => Chỉ là mô hình 1 ngăn

Mô hình một ngăn





Trước tiêm

Ngay sau tiêm

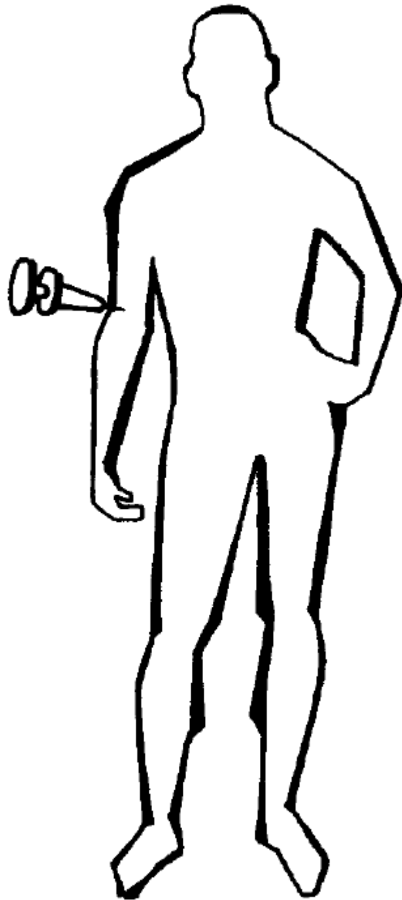
Mô hình một ngăn: sơ đồ hóa



Mô hình một ngăn: đặc điểm

- Thuốc sau khi vào cơ thể sẽ được phân bố ***ngay*** vào máu, các dịch và các mô trong cơ thể (ngăn trung tâm).
- Thuốc có thể phân bố trong dịch ngoại bào, mô, hoặc toàn bộ cơ thể, nhưng không khu trú riêng ở cơ quan nào cả, quá trình phân bố xảy ra ***ngay lập tức***.

Mô hình hai ngăn

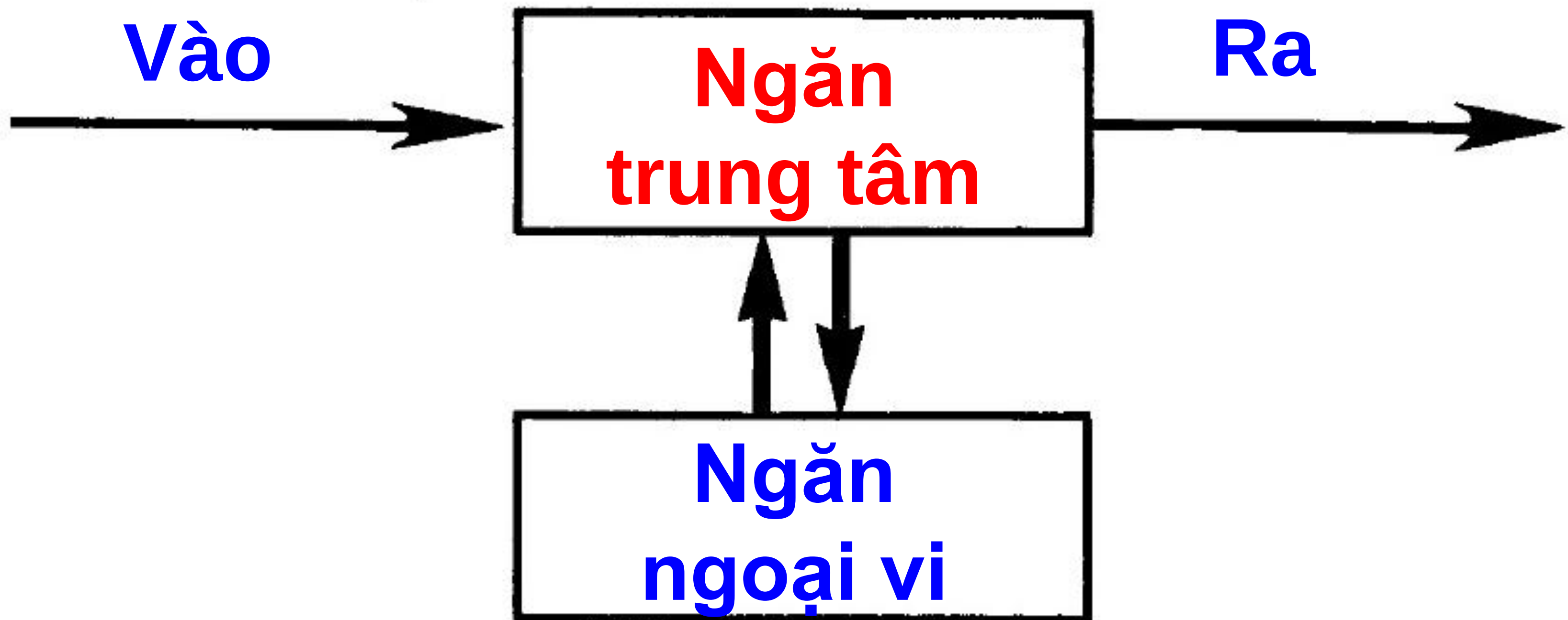




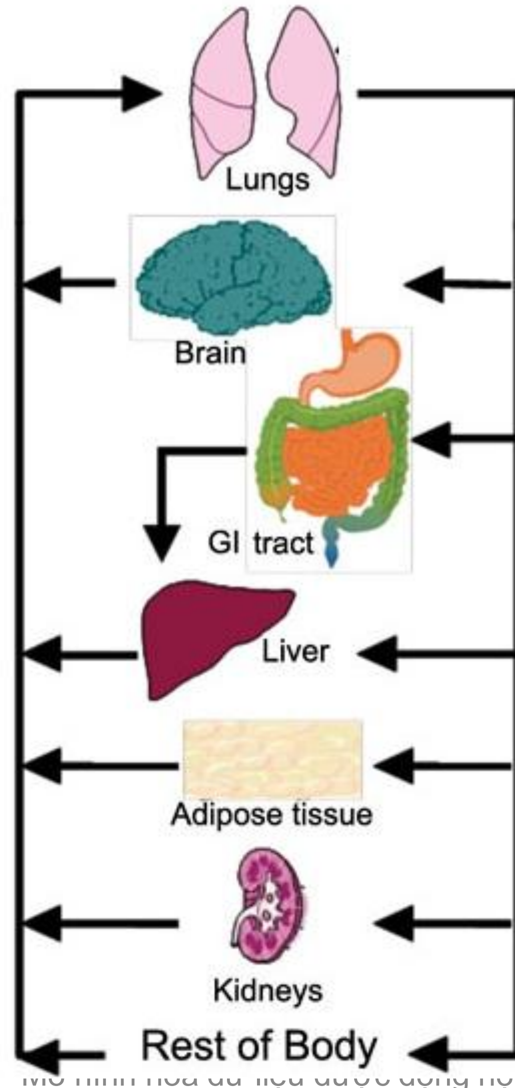


Trước tiêm	Ngay sau tiêm	Khi đạt cân bằng trong phân bố

Mô hình hai ngăn



Nhiều trường hợp giả định mô hình nhiều ngăn



Phổ biến nhất, đơn giản nhất:

Mô hình một ngăn



Một số mô hình dược động học thường gặp

Mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1



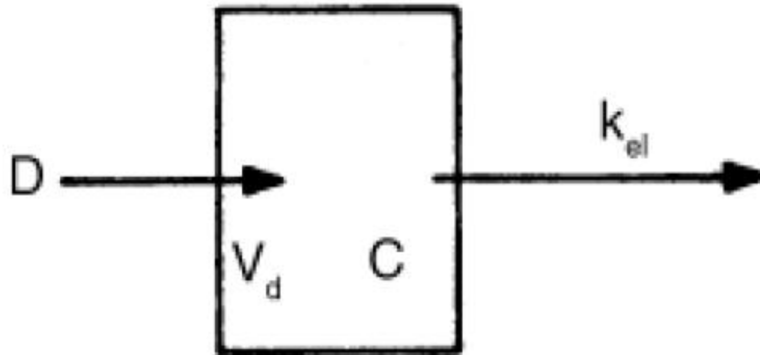
1. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch, đơn liều
2. Dược động học đường uống, đơn liều
3. Dược động học đường truyền tĩnh mạch
4. Dược động học tiêm tĩnh mạch, đa liều

Đặc điểm của một số mô hình DĐH thường gặp

Sự kết hợp giữa bậc, ngăn, đường dùng

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch:

mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1



D: liều dùng
Vd: thể tích phân bố
C: nồng độ thuốc trong ngăn
k_{el}: hằng số tốc độ thải trừ

Đặc điểm:

•Không có giai đoạn hấp thu.

•Tất cả các thuốc tiêm tĩnh mạch đều vào được vòng tuần hoàn ngay.

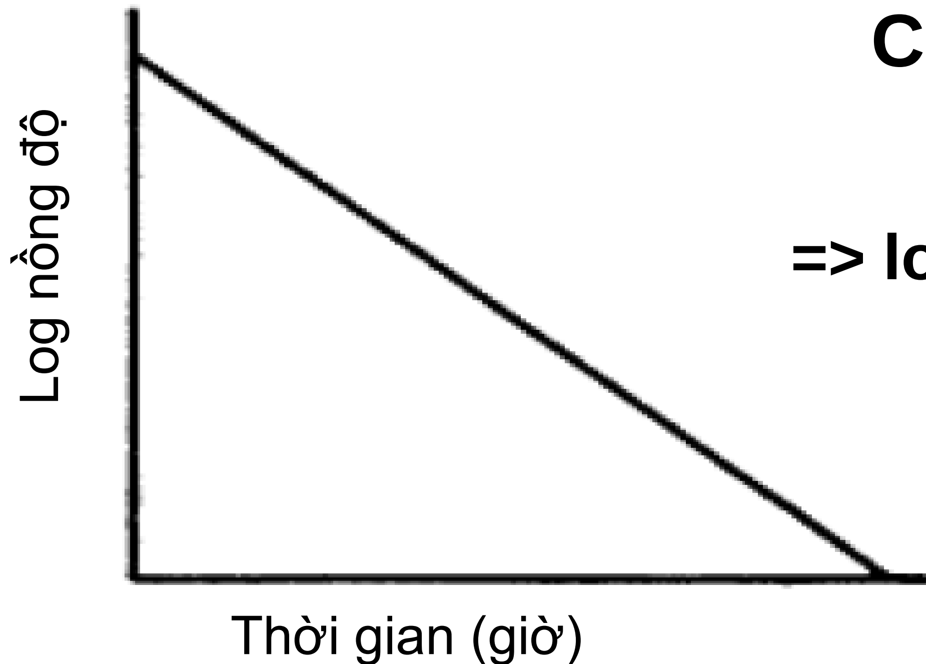
•Thuốc nhanh chóng phân bố vào các mô.

•Trạng thái cân bằng được thiết lập ngay lập tức.

• Nồng độ thuốc trong máu chỉ giảm do quá trình chuyển hóa và bài xuất (excretion) theo động học bậc 1 với hằng số tốc độ kel

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch:

mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1



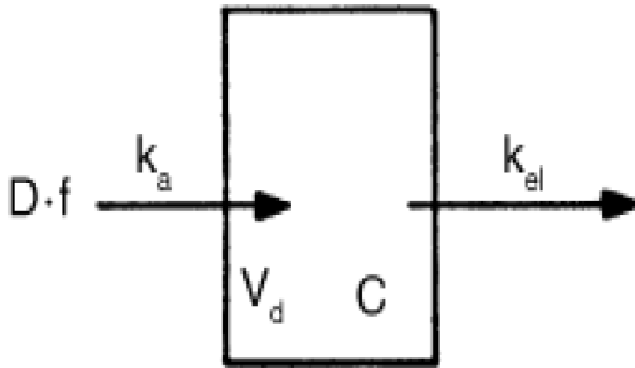
$$C=C_0.e^{-ke\ .\ t}$$

$$\Rightarrow \log(C) = \log(C_0) - k_{el}\ .\ t$$

Đường biểu diễn log nồng độ - thời gian

3. Dược động học đường uống:

mô hình 1 ngăn, hấp thu, thải trừ bậc 1



D: liều dùng

f: tỉ lệ thuốc được hấp thu

ka: hằng số tốc độ hấp thu

Vd: thể tích phân bố

C: nồng độ thuốc trong ngăn

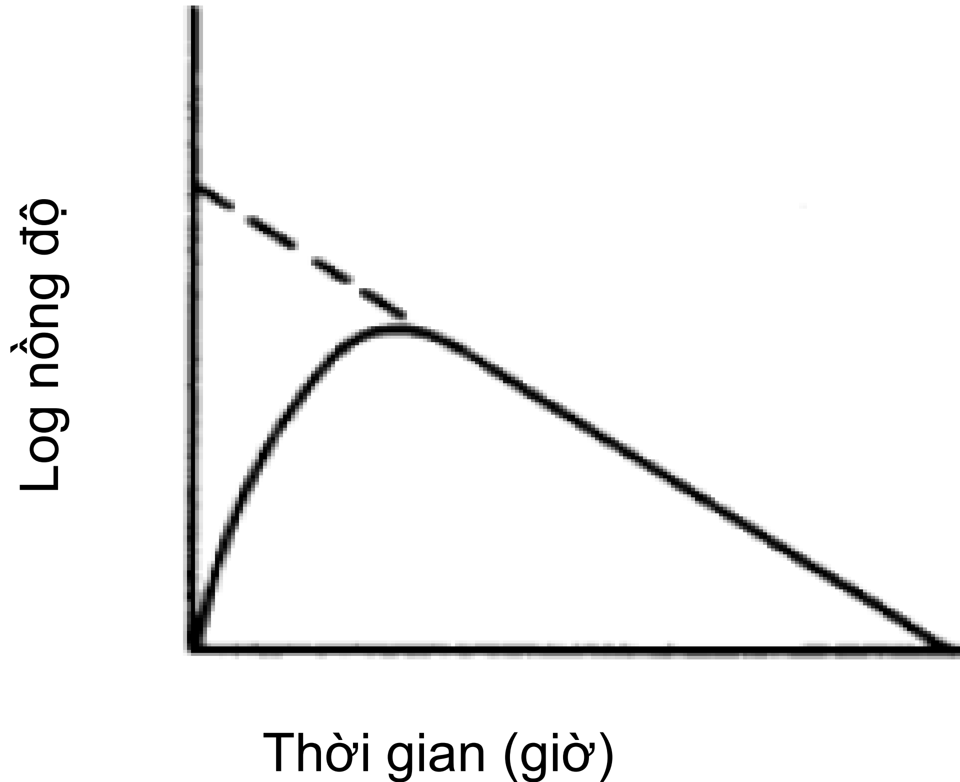
kel: hằng số tốc độ thải trừ

Đặc điểm:

- Tại thời điểm ban đầu, không có thuốc trong hệ tuần hoàn chung.
- Do có quá trình hấp thu, nồng độ thuốc trong máu tăng dần, đạt đỉnh và giảm dần do quá trình chuyển hóa và bài xuất.
- Không phải tất cả lượng thuốc đều được hấp thu.

3. Dược động học đường uống:

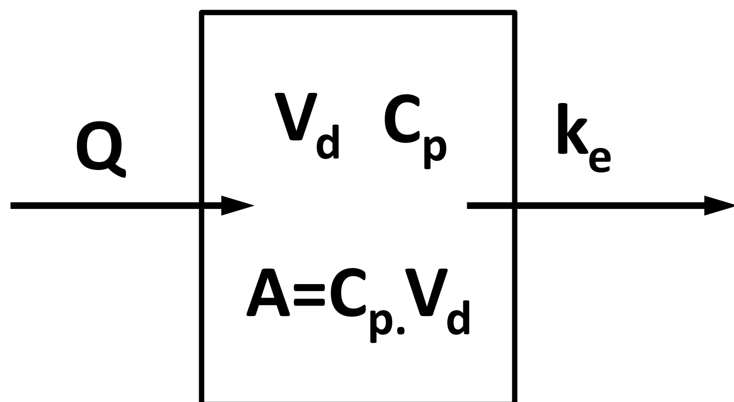
mô hình 1 ngăn, hấp thu, thải trừ bậc 1



Đường biểu diễn log nồng độ - thời gian

4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch:

mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 0, thải trừ bậc 1



Q: Tốc độ truyền (ví dụ 1ml/phút)

V_d: Thể tích phân bố

C_p: Nồng độ thuốc trong ngăn trung tâm

A: Lượng thuốc trong ngăn trung tâm

k_e: Hằng số tốc độ thải trừ

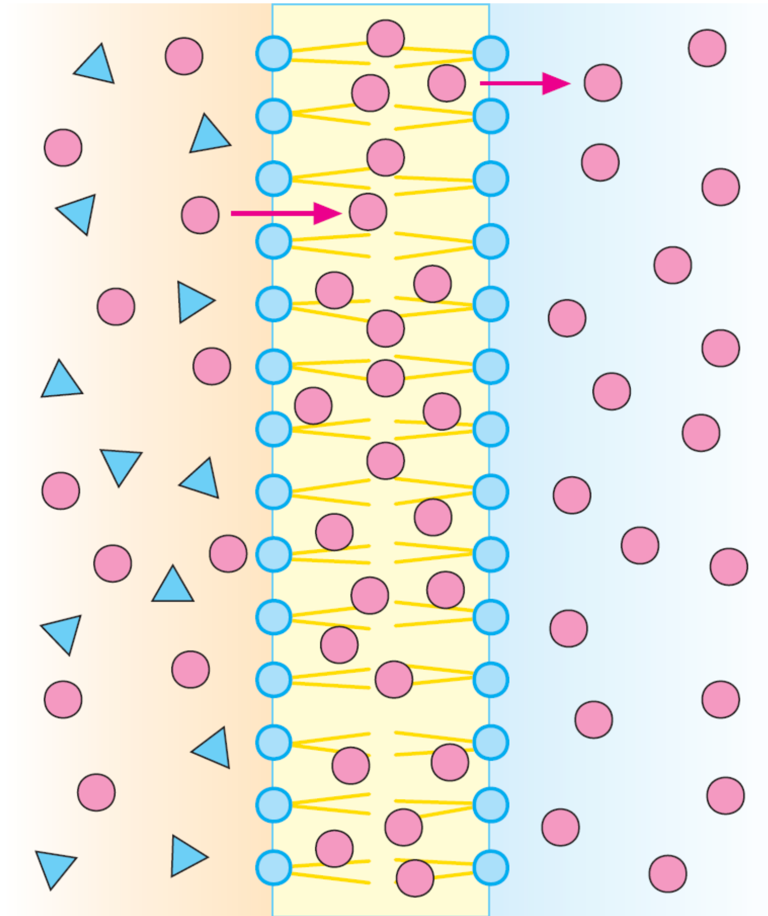
Đặc điểm

- Thuốc được đưa vào ngăn trung tâm với tốc độ không đổi
- Thuốc được thải trừ theo dược động học bậc 1 với hằng số tốc độ ke.



CÂU HỎI 1

Quá trình khuếch tán thụ động qua màng sinh học tuân theo dược động học bậc mấy?





CÂU HỎI 2

Với mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1, đường tiêm tĩnh mạch, đồ thị nào dưới đây sẽ có hình đường thẳng:

A. Nồng độ thuốc trong máu – thời gian

B. Logarith của nồng độ thuốc trong máu – thời gian



CÂU HỎI 3

Giả thiết thuốc được phân bố nhanh vào tất cả các mô và dịch trong cơ thể thì mô hình nào có thể được áp dụng

A. Mô hình 1 ngăn

B. Mô hình 2 ngăn

C. Mô hình nhiều ngăn



CÂU HỎI 4

Một thuốc X được tiêm tĩnh mạch và thu được nồng độ thuốc trong máu như sau:

Thời gian sau khi tiêm (giờ)	Nồng độ (mg/L)
0	**12**
1	**7.3**
2	**4.4**
3	**2.7**
4	**1.6**
5	**1**
6	**0.6**
7	**0.4**
8	**0.2**

Thuốc thải trừ theo dược động học bậc mấy? Tại sao?